

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

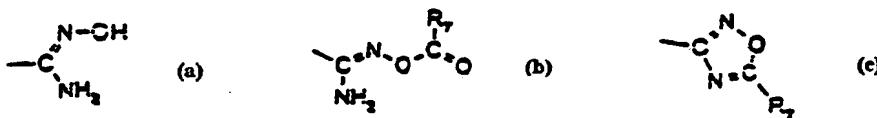


**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/15, 31/155, 31/42		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/01168 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. Januar 1995 (12.01.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE94/00756			(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: 28. Juni 1994 (28.06.94)			
(30) Prioritätsdaten: P 43 21 444.4 28. Juni 1993 (28.06.93)		DE	Veröffentlicht <i>Ohne internationalem Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(71)(72) Anmelder und Erfinder: CLEMENT, Bernd (DE/DE); Johann-Fleck-Strasse 27, D-24106 Kiel (DE).			
(74) Anwalt: PFENNING-MEINIG-BUTENSCHÖN-BERGMANN-NÖTH-REITZLE-KRAUS; Mozartstrasse 17, D-80336 München (DE).			

(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATIONS WITH AN ACTIVE PRINCIPLE CONTAINING MODIFIED AMIDIN GROUPS

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN MIT EINEM WIRKSTOFF, DER MODIFIZIERTE AMIDINGRUPPEN ENTHALT



(57) Abstract

A novel pharmaceutical preparation contains an active principle with at least one pharmaceutically active amidin group which may be orally absorbed. The amidin group is a compound selected from the group (a), (b) and (c), in which R₁ stands for hydrogen, an alkyl residue and/or an aryl residue.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine neuartige pharmazeutische Zubereitung, enthaltend einen Wirkstoff der mindestens eine wirksame Amidin-Gruppe aufweist, die eine pharmazeutisch wirksame Amidin-Gruppe enthält, welche oral angewendet werden kann. Dabei liegt die Amidin-Gruppe in Form einer Verbindung vor, die ausgewählt ist aus der Gruppe (a), (b), (c), worin R₁ Wasserstoff, ein Alkyrest und/oder ein Arylrest ist.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäß dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LJ	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

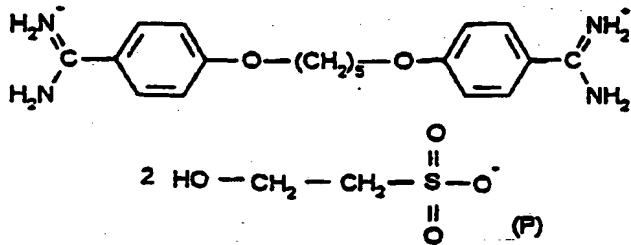
1

5

**PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN MIT EINEM WIRKSTOFF,
DER MODIFIZIERTE AMIDINGRUPPEN ENTHÄLT**

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neuartige
pharmazeutische Zubereitung, enthaltend einen Wirk-
stoff der mindestens eine wirksame Amidin-Gruppe auf-
weist und deren Verwendung.

Um *Pneumocystis carinii* Pneumonie, an der nahezu 70%
aller Aids-Patienten ohne prophylaktische Maßnahmen
15 während ihres Krankheitsverlaufes erkranken, zu the-
rapieren, ist es bekannt, wäßrige Lösungen von Penta-
midin-Diisethionat mit Hilfe von speziellen Verneb-
lern in Aerosolform anzuwenden. Hierbei besitzt die-
ses bekannte Pentamidin-Diisethionat eine Struktur,
20 wie sie nachfolgend durch die Formel P wiedergegeben
ist.



- 10 Das bekannte Pentamidin-Isethionat weist jedoch den
Nachteil auf, daß es bei oraler Anwendung schlecht
resorbiert wird und somit bei dieser Applikationsart
keine pharmakologische Wirkung im Körper ausüben
kann. Aus diesem Grund wurde das Präparat intramuskulär
oder intravenös an die Patienten verabreicht. Die
dazu vorhandenen galenischen Formulierungen weisen
jedoch gravierende Nebenwirkungen auf, die auf die
Applikationsform zurückzuführen sind.

20 Bei intravenöser Applikation können ein starker Blut-
druckabfall (Hypotonie) verbunden mit Übelkeit und
Erbrechen bis hin zur Ohnmacht auftreten. Die intra-
muskuläre Applikation bietet auch keine besonderen
Vorteile, da häufig starke Schmerzen an der Einstich-
stelle bis hin zu Gewebsnekrosen, die einer langwie-
rigen Folgebehandlung bedürfen, beobachtet werden.

25 Bei der zuvor beschriebenen Vernebelung des Pentami-
din-Diisethionat treten diese Nebenwirkungen nicht
auf. Allerdings sind durch Vernebelung nur leichte
bis mittelschwere Fälle von *Pneumocystis carinii*
Pneumonie zu behandeln, da eine schwere Erkrankung
eine Inhalation des Aerosols unmöglich macht oder
zumindestens erheblich erschwert. Des weiteren setzt
30 diese Anwendungsform ein hohes Maß an Kooperation des

35

Patienten voraus, weil der Patient die richtige Inhalationstechnik lernen muß, um eine gleichmäßige Wirkstoffverteilung zu erzielen, die letztendlich auch entscheidend für den Therapieerfolg ist.

5

Der geringen systemischen Belastung bei der Aerosoltherapie und der damit verbundenen geringeren Toxizität dieser Applikationsform stehen aber einige gravierende Nachteile gegenüber. So erfordert jede Anwendung einen ambulanten Krankenhausaufenthalt, bei der möglichst ein Arzt zugegen sein sollte, da bei der Aerosoltherapie häufig (bis zu 15% der Anwendungen) Bronchospasmen auftreten können, die ärztliche Gegenmaßnahmen erforderlich machen. Außerdem wird für die pulmonale Applikation ein spezieller Vernebler benötigt, der eine gleichförmige Teilchengröße von 0,5 bis 30 µm Durchmesser erzeugen kann.

10

15 Je nach Verneblertyp und je nach Art der Einstellung dieses Gerätes gelangen häufig nicht ausreichende Wirkstoffkonzentrationen an den vorgesehenen Wirkort.

15

20 25 Verlaufsformen mit extrapulmonarer Beteiligung können auf diese Art und Weise nicht therapiert werden. Damit verbunden ist die Rezidivrate von Pneumocystis carinii Pneumonie bei nicht regelmäßiger ordnungsmäßiger prophylaktischer Anwendung der Aerosoltherapie erhöht.

30

Wie vorstehend dargelegt, zeigen Pentamidin enthaltene pharmazeutische Zubereitungen bei oraler Anwendung nahezu keine pharmakologische Wirkung. Die Voraussetzung für einen therapeutischen Effekt eines Wirkstoffes, nach oraler Gabe, stellt nämlich dessen Aufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt dar. Der wichtigste Mechanismus

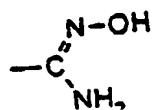
35

- eines solchen Membrandurchtritts ist dabei die passive Diffusion. Der Grad der Resorption auf dem Wege der passiven Diffusion ist nun dabei abhängig von der Lipopholie und damit eng in Zusammenhang stehend von 5 der Acidität bzw. der Basizität des Wirkstoffes. Eine stark basische Verbindung wie das Pentamidin ($pK_a = 11,4$) liegt im Magen ($pH = 1$) und im Darm ($pH = 7,4$) nahezu vollständig ionisiert vor. Das Molekül ist während der gesamten Magen-Darm-Passage hydrophil.
- 10 Eine orale Resorption, die an den Durchtritt einer lipophilen Membran gebunden ist, erfolgt daher nur in einem sehr geringen Maße. Die starke Basizität des Pentamidin ist dabei auf seine funktionellen Gruppen, nämlich die Amidine zurückzuführen. Dies ist offensichtlich der Hinderungsgrund, warum bisher nur bei 15 der oralen Anwendung eine völlig unzureichende Resorption und damit eine einhergehende nur sehr geringe pharmakologische Wirkung erfolgt.
- 20 Es ist zu vermuten, daß offensichtlich alle Wirkstoffe, die als funktionelle Gruppe ein Amidin aufweisen, eine ungenügende Resorption bei der oralen Anwendung zeigen.
- 25 Ausgehend hiervon ist es die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine pharmazeutische Zubereitung vorzuschlagen, die eine pharmazeutisch wirksame Amidin-Gruppe enthält, welche oral angewendet werden kann.
- 30 Diese Aufgabe wird durch eine pharmazeutische Zubereitung mit den kennzeichnenden Merkmalen des Patentanspruchs 1 gelöst. Die Unteransprüche geben vorteilhafte Weiterbildungen an.

5

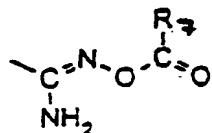
Erfindungsgemäß wird demnach vorgeschlagen, daß die pharmazeutische Zubereitung den pharmazeutischen Wirkstoff, der mindestens eine Amidin wirksame funktionelle Gruppe enthält in Form mindestens einer Verbindung der folgenden Formeln:

10



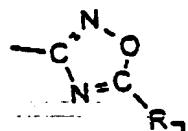
Amidoxim

15



Amidoximester

20



1,2,4 Oxadiazol

25

30

einsetzen, wobei R, ein Alkylrest und/oder ein Arylrest ist. Amidoxime, Amidoximester und 1, 2, 4

35

Oxadiazole werden nun oral resorbiert und durch Esterasen und N-Reduktion wieder in die eigentlichen Wirkformen, die Amidine zurückverwandelt ("pro-drug"-Prinzip). Somit liegt für die orale Anwendung für 5 Amidine eine optimale Arzneiform vor, die für die verschiedensten Indikationen einsetzbar ist. Besondere Bedeutung erlangt die vorgeschlagene pharmazeutische Zubereitung dadurch, daß die funktionelle Gruppe Amidin wesentlicher Bestandteil von verschiedenen 10 wichtigen Wirkstoffen für verschiedene Anwendungsbiete ist. Die Amidin-Gruppe ist u.a. Bestandteil der folgenden Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklasse: Pentamidin, Diminazen, Isometamidium und Thrombininhibitoren. Wirkstoffe, die eine wirksame Amidin-Gruppe enthalten, können u.a. für die folgenden Anwendungen 15 eingesetzt werden:

- Prophylaxe und Therapie der viszeralen Leishmaniose und der kutanen Leishmamiose
- Prophylaxe und Therapie der Trypanosomiasis (afrikanische Schlafkrankheit,
- Prophylaxe und Therapie der durch *Pneumocystis carinii* verursachten Pneumonie (PcP).
- Hemmung von Proteasen, Thrombininhibitoren, Fibringen-Rezeptor-Antagonisten, Plättchen-Aggregationshemmer
- Hemmung des Wachstums von malignen Tumoren (Krebschemotherapie)
- Blutdrucksenkung
- N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor-Antagonisten und damit Neuroprotektion.

Die ausgezeichnete Resorbierbarkeit der abgewandelten Amidinfunktionen im Magen-Darmtrakt ist offensichtlich auf die stark verminderte Basizität und erhöhte Lipophilie der Wirkstoffmoleküle zurückzuführen. Wie bereits ausgeführt, ist für einen therapeutischen Effekt eines Wirkstoffs nach oraler Gabe die Aufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt von Bedeutung, diese steht im engen Zusammenhang mit der Acidität bzw. Basizität des Wirkstoffs. Mit der chemischen Abwandlung der Amidinfunktion bis hin zum Amidoximester bzw. Oxadiazol wird jedoch die Basizität in einem sehr hohen Maße verringert. Der pK_a -Wert von Amidin, der bei 11 liegt, sinkt bis zum Amidoximester bzw. Oxadiazol auf Werte unter 5. Der Prozentanteil der freien Base bei pH 7,4 steigt damit vom Amidin von Null bis zum Amidoximester bzw. Oxadiazol auf 100. Im Darm, dem Hauptresorptionsort für Wirkstoffe, liegt somit das Amidoxim bzw. der Amidoximester bzw. das Oxadiazol nahezu vollständig in Form der freien Base vor. Parallel zur Abnahme der Basizität nimmt durch die vorgenommene Abwandlung der Amidinfunktion die Lipophilie der entsprechenden Wirkstoffe zu. Die erfindungsgemäß vorgeschlagenen pharmazeutischen Zubereitungen mit der abgewandelten Amidinfunktion weisen somit eine hervorragende orale Resorbierbarkeit auf und erhöhen damit deutlich die pharmakologische Wirkung des Amidins. Die vorgeschlagenen Wirkstoffe sind nicht nur im Magen und/oder Darm resorbierbar, sondern sind auch in der Lage, die Blut-/Hirnschranke zu überwinden. Es ist daher ausreichend, wenn der Wirkstoff mindestens eine wirksame Amidingruppe in der vorgeschlagenen Form enthält. Die Erfindung umfaßt grundsätzlich alle Wirkstoffe, die mindestens eine Amidingruppe aufweisen.

Der Wirkstoff kann demnach mehrere Amidingruppen (z.B. zwei bei Pentamidin) enthalten, wobei dann mindestens eine dieser Gruppen in der vorstehend beschriebenen Art modifiziert ist. Genauso können auch Mischungen von Wirkstoffen eingesetzt werden, sofern mindestens ein Wirkstoff eine Amidingruppe aufweist.

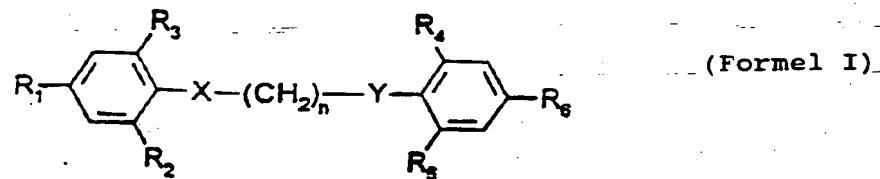
5

Bevorzugt ist der Wirkstoff ausgewählt aus: Pentamidin, Diminazen, Isometamidium oder Thrombininhibitorien.

10

Besonders bevorzugt ist es, wenn die pharmazeutische Zubereitung einen Wirkstoff aufweist, der durch die nachfolgende allg. Formel 1 wiedergegeben ist.

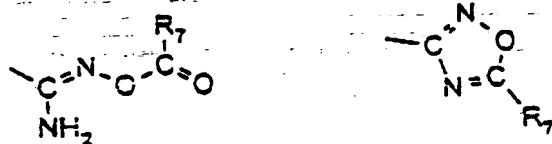
15



20

In der Formel I sind R_1 und R_6 gleich oder verschieden, jedoch mit der Maßgabe, daß R_1 und R_6 nicht gleichzeitig eine Amidingruppe sind und bedeuten die Gruppierungen:

25



30

und/oder

5



10

wobei R₁ Wasserstoff, ein Alkylrest und/oder ein
 15 Arylrest ist und deren Salze. Desweiteren sind in der Formel I R₂, R₃, R₄ und R₅ gleich oder verschieden und bedeuten Wasserstoff, eine -NO₂-Gruppe, Halogene und/oder eine OR₃-Gruppierung, wobei R₃ Wasserstoff und/oder eine Alkylgruppe sein kann. X und Y, die
 20 gleich oder verschieden sein können, stehen in der Formel I für Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, während n eine ganze Zahl zwischen 0 und 8 bedeutet.

Überraschend konnte festgestellt werden, daß die zu-
 25 vor genannte und den in Formel I wiedergegebenen Wirkstoff enthaltende erfindungsgemäße pharmazeuti- sche Zubereitung ausgezeichnete prophylaktische und therapeutische Eigenschaften besitzt, wenn die erfin- dungsgemäße Zubereitung zur Prophylaxe und/oder The- rapie von *Pneumocystis carinii* Pneumonie eingesetzt
 30 wird. Insbesondere zeigte sich, daß der in Formel I wiedergegebene Wirkstoff nicht die eingangs in Ver- bindung mit dem bekannten Pentamidin-Isethionat be- schriebenen Nachteile aufweist, so zum Beispiel auch

- dann keine Gewebenekrosen und Hypotensionen hervorruft, wenn die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung, die den in Formel I wiedergegebenen Wirkstoff aufweist, anders als durch Vernebelung appliziert wird. Eine derartige orale Applikation weist darüber hinaus noch den Vorteil auf, daß der in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung enthaltene Wirkstoff besonders einfach und reproduzierbar dosiert werden kann, so daß dementsprechend auch die Prophylaxe und/oder Therapie bei Verwendung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung erheblich verbessert ist. Eine vergleichbare Wirkung besitzen auch Salze des Wirkstoffes gemäß Formel I.
- Eine weitere besonders vorteilhafte Ausführung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung sieht vor, daß die erfindungsgemäße Zubereitung einen Wirkstoff aufweist, wie dieser vorstehend durch die allgemeine Formel I wiedergegeben ist, wobei bei dieser Ausführungsform nicht gleichzeitig R₁ und R₆ gleich oder verschieden sind und die Gruppierungen

25



30

bedeuten, wenn n = 5 ist und
R₂ und R₆ Wasserstoff und wenn X und Y gleich sind
und Sauerstoff bedeuten.

35

Eine derartige Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung zeichnet sich insbesondere dadurch aus,
daß sie im Vergleich zum Pentamidin-Diisethionat eine

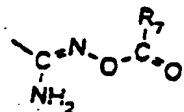
11

größere Lipophilie und eine geringere Basizität besitzt, und somit oral resorbierbar und ZNS-gängig ist, was die Möglichkeit der Therapie und/oder Prophylaxe wesentlich verbessert.

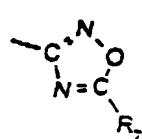
5

Eine weitere, ebenfalls vorteilhafte Ausführungsform der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung weist einen Wirkstoff auf, bei dem in der Formel I R₁ und R₆ gleich oder verschieden sind und die Gruppierung

10

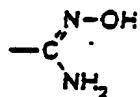


15



oder

20



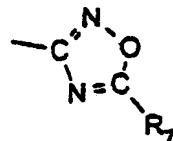
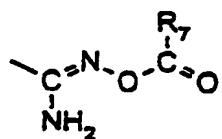
25

bedeuten, wobei R₇ Wasserstoff, ein Alkylrest und/- oder ein Arylrest ist, und deren Salze.

30

Insbesondere dann, wenn der in Formel I wiedergegebene Wirkstoff, der in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung enthalten ist, einen chemischen Aufbau aufweist, bei dem R₇ in den allgemeinen Formeln

5



10

eine $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ -Alkylgruppe, insbesondere eine Methylgruppe, oder ein $\text{C}_{12}\text{-}\text{C}_{18}$ -Alkylrest bedeutet, ist die pharmazeutische Wirksamkeit einer derartigen Zubereitung nochmals weiter verbessert, so daß dementsprechend die Konzentration des Wirkstoffes in der pharmazeutischen Zubereitung reduziert oder die täglich zu applizierende Dosierung verringert werden kann.

15

Wie bereits vorstehend in Verbindung mit der erfundungsgemäßen Zubereitung dargelegt ist, können in der Formel I R_1 und R_6 gleich oder verschieden sein. Insbesondere dann, wenn R_1 und R_6 in der wiedergegebenen Formel I gleich sind, lässt sich ein derartig aufgebauter Wirkstoff besonders einfach synthetisieren, da hierbei eine aufwendige Isolierung eines derartigen Wirkstoffes im Anschluß an die Synthese entfallen kann.

25

Wie bereits eingangs ausgeführt ist, kann in der allgemeinen Formel I n eine ganze Zahl zwischen 0 und 8 bedeuten. Vorzugsweis weist jedoch die erfundungsgemäße Zubereitung einen Aufbau auf, bei dem n für eine ganze Zahl zwischen 2 und 6 steht.

30

5 Eine weitere, vorteilhafte Weiterbildung der erfindungsgemäßen Zubereitung, die sich durch eine sehr hohe pharmazeutische Wirksamkeit und eine einfache Synthesemöglichkeit des Wirkstoffes der allgemeinen Formel I auszeichnet, sieht vor, daß in der Formel I R₂, R₃, R₄ und/oder R₅ eine OCH₃-Gruppe bedeuten.

10 15 Die Konzentration des Wirkstoffes in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen ist abhängig von dem jeweiligen Anwendungsfall sowie der täglichen Dosierung. Vorzugsweise weist die erfindungsgemäße Zubereitung den Wirkstoff gemäß Formel I in einer Konzentration zwischen 0,01 Gew.% und 50 Gew.% auf, insbesondere in einer Konzentration zwischen 1 Gew.% und 20 Gew.%.

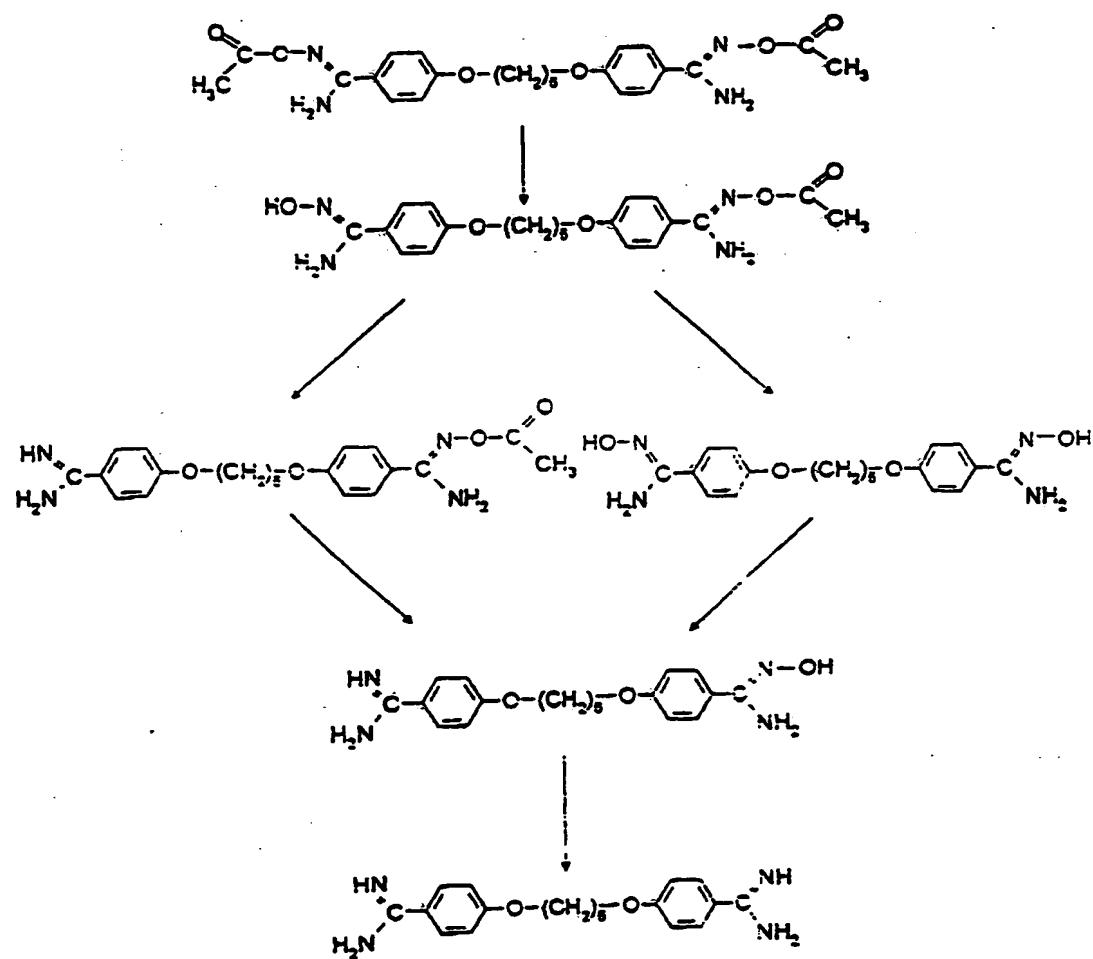
20 Vorstehend ist im Zusammenhang mit der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung stets die Rede davon gewesen, daß die erfindungsgemäße Zubereitung den Wirkstoff enthält. Selbstverständlich ist es jedoch auch möglich, hier ein Gemisch von Wirkstoffen vorzusehen.

25 30 Bei der erfindungsgemäßen oralen Anwendung wird nun in besonderem Maße sichergestellt, daß der Wirkstoff reproduzierbar dosiert werden kann, was einen entscheidenden Einfluß auf die Therapie und Prophylaxe bei der Behandlung von *Pneumocystis carinii* Pneumonie besitzt. Ferner ist durch die orale Anwendung sichergestellt, daß auch schwere Verlaufsformen mit extra-pulmonarer Manifestation, die sich nicht oder nur schwer per Aerosol behandeln lassen, einer Therapie zugeführt werden können.

Überraschend konnte desweiteren festgestellt werden,
daß die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung
nicht nur zur Prophylaxe und/oder zur Therapie von
Pneumocystis carinii Pneumonie, sondern auch zur Pro-
5 phylaxe und/oder zur Therapie von tierischen oder
menschlichen Trypanosomeninfektionen und/oder von
Leishmaniose eingesetzt werden kann. Auch hierbei
bietet sich eine orale Applikation der erfindungsge-
mäßen pharmazeutischen Zubereitung an, wobei bei die-
10 ser oralen Applikation überraschenderweise nicht die
Nebenwirkungen auftreten, wie diese eingangs unter
Hinweis auf das Pentamidin-Isethionat beschrieben
sind.

15 Diese zuvor beschriebene hohe Wirksamkeit der erfin-
dungsgemäßen Zubereitung wird darauf zurückgeführt,
daß der in der Formel I wiedergegebene Wirkstoff auf-
grund seiner geringeren Basizität und höheren Lipo-
philie im Vergleich zum Pentamidin-Diisethionat bei
20 der oralen Applikation im Laufe der Magen-Darm-Passa-
ge im hohen Maße resorbiert wird. Während oder nach
erfolgter Resorption findet im Körper eine Metaboli-
sierung hin zum entsprechenden Diamidin bzw. Diami-
dinderivat statt, das aufgrund seiner Hydrophilie bei
25 einer oralen Applikation nicht oder nur geringfügig
im Magen-Darm-Trakt resorbiert würde, andererseits
aber die erwünschte pharmazeutische Wirksamkeit
besitzt.

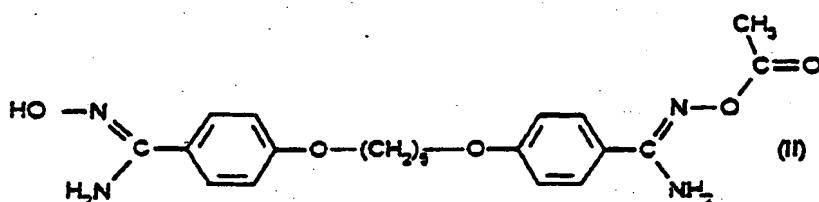
30 Die zuvor kurz beschriebene und in vivo ablaufende
Metabolisierung der erfindungsgemäßen pharmazeuti-
schen Zubereitung läßt sich schematisch durch das
nachfolgend wiedergegebene Schema am Beispiel von
Ausführungsvarianten der erfindungsgemäßen pharmazeu-
35 tischen Zubereitung wi dergeben.



5 Eine besonders geeignete Ausführungsform der erfundungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung weist einen Wirkstoff auf, wie dieser durch die nachfolgend wiedergegebenen Formel II, III oder IV charakterisiert ist.

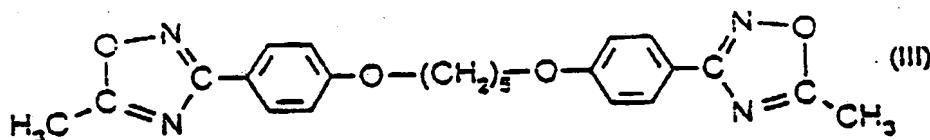
10

15



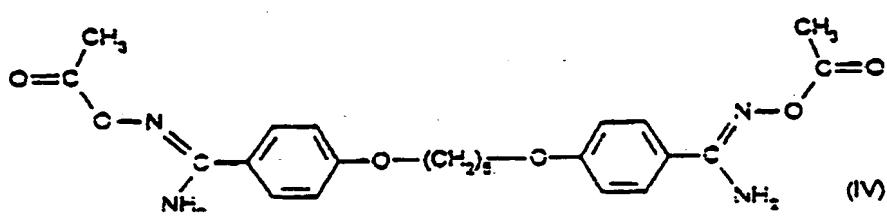
20

25



30

35



Diese speziellen Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Zubereitung, die die Wirkstoffe gemäß der vorstehenden Formeln II bis IV aufweisen, können mit hervorragendem Erfolg oral bei der Behandlung und/-
5 oder Prophylaxe von *Pneumocystis carinii* Pneumonie und/oder Leishmaniose, Trypanosomeninfektionen und/- oder als Cytostatika eingesetzt werden.

Grundsätzlich ist zu dem in der erfindungsgemäßen Zubereitung enthaltenen Wirkstoff, z.B. der durch die allgemeinen Formeln I bis IV wiedergegeben ist, anzumerken, daß die verbesserte pharmazeutische Wirkung der beanspruchten erfindungsgemäßen Zubereitung u.a. mit darauf zurückgeführt wird, daß die erfindungsgemäße Zubereitung offensichtlich in der Lage ist, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Dies wiederum bewirkt, daß mit der erfindungsgemäßen Zubereitung, insbesondere auch mit der zuvor beschriebenen Ausführungsform, die einen Wirkstoff gemäß der Formeln II bis IV beinhaltet, auch Erreger erfolgreich bekämpft werden können, die das zentrale Nervensystem des Patienten befallen haben, was mit dem bekannten Pentamidin-Isethionat nicht möglich ist.
10
15
20

Somit steht durch die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung ein wirksames Mittel zur Behandlung zentralnervöser Verlaufsformen von Trypanosomeninfektionen zur Verfügung, das nicht die hohe Toxizität der bisher hier eingesetzten arsenhaltigen Therapeutika besitzt.
25
30

Die orale Darreichungsform kann als flüssige, halbfeste oder feste Zubereitung, insbesondere als Tabletten, Dragee, Pellets oder Mikrokapseln, aufgemacht sein. Hierbei werden für solche Ausführungsformen,
35

bei denen flüssige Zubereitungen eingesetzt werden,
der Wirkstoff bzw. das Wirkstoffgemisch in einem ge-
eigneten, nicht toxischen Lösungsmittel, wie bei-
spielsweise Wasser, einwertige Alkohole, insbesondere
5 Ethanole, mehrwertige Alkohole, insbesondere Glycerin
und/oder Propandiol, Polyglykole, insbesondere Poly-
ethylenglykole und/oder Miglyol, Glycerinformal, Di-
methylisosorbit, natürliche und/oder synthetische Öle
und/oder Ester aufgenommen.

10

Für die Herstellung von halbfesten oder festen Zube-
reitungen gelangen die üblichen Grundmassen, wie bei-
spielsweise Bentonit, Veegum, Guarmehl und/oder Cel-
lulosederivate, insbesondere Methylcellulose und/oder
15 Carboxymethylcellulose, sowie Polymere aus Vinylalko-
hole und/oder Vinylpyrrolidone, Alginate, Pektine,
Polyacrylate, feste und/oder flüssige Polyethylglyko-
le, Paraffine, Fettalkole, Vaseline und/oder Wachse,
Fettsäuren und/oder Fettsäureester zur Anwendung.

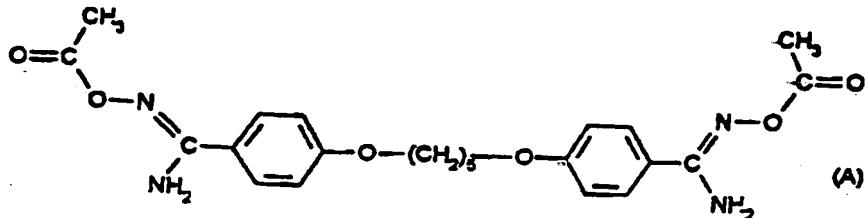
20

Des Weiteren können in festen Zubereitungen die an
sich bekannten Streckmittel, wie beispielsweise kol-
loidale Kieselsäure, Talkum, Milchzucker, Stärkepul-
ver, Zucker, Gelatine, Metalloxide und/oder Metall-
salze enthalten sein. Als weitere Zusatzstoffe bieten
25 sich Stabilisatoren, Emulgatoren, Dispergatoren sowie
Konservierungsstoffe an.

30

Vorteilhafte Weiterbildungen der erfindungsgemäßigen
Zubereitung sind in den Unteransprüchen angegeben.

Die erfindungsgemäß Zubereitung wird nachfolgend an-
hand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Ausführungsbeispiel 1

15

1 g 4,4'-Pentamethylendioxydibenzamidoxim wurden langsam mit ca. 10 ml frisch destilliertem Acetanhydrid versetzt und eine Stunde lang bei Raumtemperatur röhren gelassen. Zum Ende der Reaktion wurde das überschüssige Acetanhydrid mit Wasser hydrolysiert. Der entstandene Niederschlag wurde abgefrittet und mit 5 ml 3n Ammoniaklösung gewaschen. Der so behandelte Niederschlag wurde so lange mit demineralisiertem Wasser gewaschen, bis keine Ammoniakgeruch mehr wahrnehmbar war. Abschließend wurde der Niederschlag 1 Stunde lang bei 100° C im Trockenschrank getrocknet und aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute:	590 mg (48% der theoret. Ausbeute), feine farblose Nadeln
Schmp.:	152° C
IR-Daten KBr-: Preßling) in cm ⁻¹	3500 (NH), 1752 (COOR), 1620 (C=N)

30

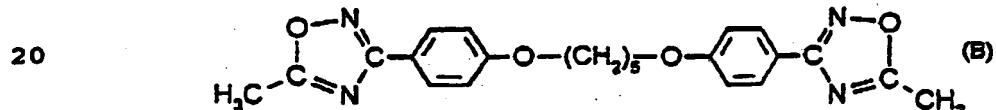
20

¹H-NMR-Daten: 1,61 (1, quint, 2H, -CH₂-); 1,81
 400 MHZ-Spektrum (quint, 4H, 2-CH₂-); 2,15 (s, 6H,
 ([D₆]-DMSO) in ppm 2-CO-CH₃), 4,05 (t, 4H, 2 CH₂-
 O); 6,7 (s, 4H, 2 HN₂); 7,34
 5 (mc, AA' BB', 8 H, Aromaten-H)

¹³C-NMR-Daten: 21,47 (-CO-CH₃); 23,77 (-CH₂-);
 400 MHZ-Spektrum 29,94 (-CH₂-); 69,13 (-O-CH₂);
 ([D₆]-DMSO) in ppm 115,71 (c-3 c-3'); 125,18
 10 (-C=N-); 129,72 (c-2, c-2');
 157,69 (C-4); 161,95 (C-1);
 170,15 (-O-CO-CH₃)

C₂₃H₂₈O₆N₄(456,45) Ber. C 60,52% H 6,18% N 12,27%
 Gef. C 60,58% H 6,15% N 12,65%

15 Ausführungsbeispiel 2



25 1 g 4,4'-Pentamethylendioxydibenzamidoxim wurden mit
 10 ml frisch destilliertem Acetanhydrid versetzt und
 5 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen
 und der Hydrolyse des überschüssigen Acetanhydrids
 wurde ein schwach gelb gefärbtes Rohprodukt erhalten,
 das säulenchromatographisch (Kieselgel 60 - CHCl₃/
 30 MeOH (V:V, 9:1) gereinigt und anschließend aus abso-
 lutem Ethanol umkristallisiert wurde.

21

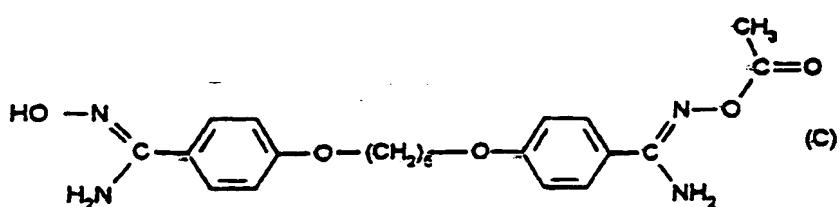
	Ausbeute:	677 mg (60% der theroret. Ausbeute), feine farblose Nadeln
	Schmp.:	137° C
5	IR-Daten (KBr-Preßling) in cm⁻¹	1620 (C=N), 1275 (C-O-C)
	¹H-NMR-Daten: 400 MHZ-Spektrum (CDCl₃) in ppm	1,69 (quint, 2H, -CH ₂ -); 1,90 (quint, 4H, -CH ₂ -); 2,63 (s, 6H, -CH ₃), 4,06 (t, 4H, -O-CH ₂ -), 7,48 (mc, AA' BB', 8 Aromaten H)
10	¹³C-NMR-Daten: 400 MHZ-Spektrum (CDCl₃) in ppm	12,31 (-CH ₃); 22,65 (-CH ₂); 28,37 (-CH ₂); 67,78 (-OCH ₂ -) 114,69 C-3, C-3'); 119,11 (-C=N-); 128,88 (C-2, C-2'); 161,30 (C-4); 168,4 (C-1); 176,18' (CH ₃ -C ^N O)
15	C₂₃H₂₄O₄N₄	Ber. C 65,70% H 5,75% N 13,32% Gef. C 65,91% H 5,72% N 13,71%

20

25

Ausführungsbeispiel 3

30



1 g Diacetyl-4,4'-Pentamethylendioxyddibenzamidoxim wurden in 100 ml eines Lösungsmittelgemisches, bestehend aus Chloroform-Methanol im Volumenverhältnis 9:1, gelöst und mit 5 g Schweinepankreas-Lipase (PPL) (Fa. Sigma Typ crude) versetzt und bei Raumtemperatur röhren gelassen. Die Reaktion wurde dünnenschichtchromatographisch (Kieselgel -CHCl₃/MeOH (9:1)) verfolgt und abgebrochen, sobald sich Pentamethylendioxydibenzamidoxim gebildet hatte. Hiernach wurde die Lipase abfiltriert und das klare Filtrat mit Oxalsäure gesättigt und mit dem dreifachen Volumen Ether versetzt. Der Ansatz wurde über Nacht im Kühlschrank stehen gelassen. Das ausgefallene Produkt wurde in Chloroform/Methanol (V:V 9:1) gelöst und säulenchromatographisch (Kieselgel, Chloroform/Methanol (V:V - 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 40 mg (4,4% der theoret. Ausbeute)

20 Schmp.: 110° C

IR-Daten(KBr-: 3510 (NH), 3375 (NH), 3200 (OH), 1750 Preßling) (CH₃-COOR), 1670 (C=N-OH), 1620 in cm⁻¹ (C=N-O-COCH₃)

25 ¹H-NMR-Daten: 1,60 (quint, 2H; CH₂), 1,82 ([D₆]-DMSO) in ppm (quint, 4 H, CH₂), 2,15 (s, 3 H, -COCH₃); 4,06 (t, 4 H, -O-CH₂-); 6,65 (s, 2 H, NH₂); 6,71 (s, 2 H, NH₂); 7,32 (mc, AA'BB', 4 H, Aromaten H), 7,34 (mc, AA'BB', 4 H, Aromaten H); 10-12 (bs, 1 H, OH)

30 ¹³C-NMR-Daten: 19,90 (CH₃-); 22,18 (-CH₂-); ([D₆]-DMSO) in ppm 28,23, (-CH₂-); 67,54 (-O-CH₂-); 67,62 (-O-CH₂-); 114,13 (C3',

C₃'''); 114,32 (C₃, C₃'), 122,31
 (C=N-OH); 122,59 (C=N-OCOR);
 127,86 (C₂', C₂'''); 128,13 (C₂,
 C₂'); 156,10 (C₄); 160 (C₄');
 5 160,51 (C₁); 162,57 (C₁'); 168,56
 (O-COCH₃)

$C_{21}H_{26}O_5N_4$ (414,45): Ber. C 60,85% H 6,27% N 13,51

Gef. C 60,51% H 6,20% N 13,91%

10 Aufgrund der zuvor wiedergegebenen Analysedaten lässt sich feststellen, daß die nach den Ausführungsbeispielen 1 bis 3 hergestellten Produkte einen chemischen Aufbau aufweisen, wie dieser vorstehend durch die Formel A, die Formel B und die Formel C wiedergegeben ist.

15 Zum Nachweis der pharmazeutischen Wirksamkeit wurden die vorstehend beschriebenen Produkte bezüglich ihrer Wirkung gegenüber *Pneumocystis carinii* untersucht.

20 Hierzu wurden weibliche Sprague-Dawley Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von 200 bis 220 g 8 Wochen lang medikiertes Trinkwasser, das 1,5 mg Dexamethason und 10 mg Ofloxazin pro Liter enthielt, verabreicht.

25 Am Ende dieser Prämedikation wurde bei einem Teil der Tiere eine Bronchiallavage unter Nembutalnarkose vorgenommen, um festzustellen, ob eine Infektion mit *Pneumocystis carinii* vorlag. Hierzu wurden das Lavagematerial bei 3.000 U/min. zentrifugiert. 10 µl des 30 resuspendierten Pellets wurden auf einen Objektträger aufgetropft und an der Luft trocknen gelassen. Die so vorbereiteten Präparate wurden einer Giemsa-Schnellfärbung unterworfen und mikroskopisch untersucht. Als eine Infektion mit *Pneumocystis carinii* festgestellt

wurde, konnte mit der Wirkstofftestung begonnen werden.

Die Tiere wurden 10 Tage lang mit den zu testenden
5 Wirkstoffen behandelt. Am Ende dieser Testzeit wurde
bei den Tieren eine Bronchiallavage unter Nembutal-
narkose vorgenommen. Diese Lavageflüssigkeit wurde
mit Hilfe des Pneumocytis-Direktnachweis-Tests der
Firma Progen (Progen Biotechnik GmbH, Heidelberg)
10 aufgearbeitet. Bei diesem Test reagieren fluoreszei-
nisothiocyanatmarkierte monoklonale Antikörper mit
Pneumocytis carinii in verschiedenen Entwicklungs-
stadien und lassen sich so im Fluoreszenzmikroskop
sichtbar machen. Entsprechend einer Bewertungsskala,
15 die in sechs Abstufungen von 0 bis 100 reicht, wurde
mikroskopisch der Grad der Infektion der jeweiligen
Lavageflüssigkeit bestimmt.

In der Tabelle 1 ist das Ergebnis der Verbindung 1
20 (Ausführungsbeispiel 1, Formel A) im Vergleich zu dem
bekannten Pentamidin-Isethionat dargestellt.

Tabelle 1

25 Auswertung der Testung auf Wirksamkeit gegen Pneumo-
cytis carinii

	Nr. d.getest. Subst.	Tier- anzahl	mikroskop. Auswertung
30	1	9	++, ++, +, +, +- , +- , +- , (+)
	2	11	- , (+) , ++ , + , ++ , + , (+) , +- , + , ++ , +-
	3	10	+ , ++ , +- , +- , + , +- , ++ , +++ , +++ , ++

4	11	++, +++, ++, ++, +++, ++, ++, ++,
		+++, +++, ++
5	11	++, +++, ++, ++, +, ++, +, +, ++,
		+, +
5	6	19 ++, ++, +++, ++, ++, ++, +- , +,
		++, ++, ++, +, ++, ++, ++, ++, +++,
		+++, +, +++
7	10	- , (+) , - , - , - , - , (+) , - , - , -

10 1 = Diacetyl-4,4'-Pentamethylendioxidbenzamidoxim;
20 mg/kg - oral (vorgelöst in 5%igem DMSO und mit
0,04- iger Tylose aufgefüllt; Formel A, Ausführungs-
beispiel 1).

Bewertungsschema:

	+++	=	100 Infektion
25	++	=	75
	+	=	50
	+ -	=	25
	(+)	=	10
	-	=	0

30

Nr. d. gest.	Tier	Mittel-	Standard-	Reduktion
Subst.	Anzahl	wert	abw.	(in %)
1	9	40	24	44,6
2	11	45	25	37,7
3	10	60	29	16,9

4	11	82	30	----
5	11	66	17	8,7
6	19	72	19	----
7	10	2	4	----

5

Wie aus der Tabelle 1 zu ersehen ist, zeigt die Verbindung 1 eine wesentlich größere Wirksamkeit gegenüber *Pneumocytis carinii* als das bekannte Pentamidin-Isethionat. Besonders bemerkenswert ist, daß die 10 Verbindung 1 bei einer oralen Applikation eine hohe Wirksamkeit besaß, während das bekannte Pentamidin-Isethionat nur bei einer parenteralen Applikation überhaupt einen therapeutischen Effekt zeigte.

10

Um die Wirksamkeit der vorstehend wiedergegebenen 15 Verbindung 1 (Ausführungsbeispiel 1, Formel A) gegenüber Trypanosomeninfektionen zu belegen, wurde der nachfolgend wiedergegebene Test durchgeführt. Hierbei wurde die Wirksamkeit gegen die tierpathogenen Erreger *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma vivax*, *Trypanosoma congolense* und *Trypanosoma evansi* sowie gegen den 20 Erreger der menschlichen Schlafkrankheit, *Trypanosoma Rhodesiense*, untersucht.

20

Getestet wurde in einem Mäusemodell, wobei das bekannte Pentamidin-Isethionat als Vergleichssubstanz diente. Den mit dem jeweiligen Trypanomenstammen infizierten Tiere wurde die zu testende Substanz subcutan appliziert. Zur Kontrolle blieb die gleiche 25 Anzahl infizierter Tiere unbehandelt. Nach einer Beobachtung von 3 Wochen wurde die Anzahl der geheilten Tiere, die Dosis curativa (D.C.), die Rezidivdosis (R.D.) und die Hemmdosis (H.D.) bestimmt. In den Tabellen 2 bis 6 sind exemplarisch die Ergebnisse dieser Tests wiedergegeben, wobei weitere detaillierte 30 35

Angaben zu den eingesetzten Testmethoden ebenfalls in diesen Tabellen zu finden sind.

Tabelle 2

5 **Effekt von Diacetyl-4,4'-Pentamethylendioxydibenzamidoxim (1) gegen Trypanosoma brucei (Stamm 8/18) in der NMRI-Maus**

10 **Versuchstier: Albinomaus (HOE; NMRKF; SPF 71), KGW 17-18 g**
 Inokulation: 1×10^5 Trypanosoman aus N₂-Stabilisat pro Maus intraperitoneal
 Behandlung: 2 x subcutan (1 h vor 1 h nach der Infektion)
 15 **Versuchsdauer: 21 Tage**

	Präparat (Löslichkeit)	Dosis mg/kg Base	Überlebenszeiten Tage nach Infektion						Anzahl der Tiere geheilt/gesamt	Effekt DC RD
			21	21	21	21	21	21		
20	1 (DMSO-MEIS- keimöl)	30 10 3 1	21 21 21 10	21 21 21 12	21 21 21 20	21 21 21 21	21 21 21 21	5/5 5/5 5/5 2/5	DC DC DC RD	
	Pentamidin-17 (10)	21	21	21	21	21	21	5/5	DC	
25	Isethionat 5,2 (3) (A.dest.) 1,7 (1)	21 21	21 21	21 21	21 21	21 21	21 21	5/5 5/5	DC DC	
	Infizierte unbehandelte Kontrollen	0 5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	0/5	--	
30	(IK)									
	DC = Dosis curativa									
	RD = Rezidivdosis									

Tabelle 3

Effekt von Diacetyl-4,4'-Pentamethylendioxydibenzamidoxim (1) gegen Trypanosoma vivax (Stamm Zaria Y58) in der NMRI-Maus

- 5 Versuchstier: Albinomaus (HOE; NMRKF; SPF 71),
 KGW 18 - 20 g
 Inokulation: 1×10^4 Trypanosoma aus N₂-Stabilisat pro
 Maus intraperitoneal
 Behandlung: $1 \times$ sucutan (2 Tage nach der Infektion)
 10 Versuchsdauer: 25 Tage

	Präparat	Dosis	Überlebenszeiten				Anzahl der	Effekt
	(Löslichkeit)	mg/kg	Tage nach Infektion				Tier	
	keit	(Base)					geheilt/gesamt	
15	1 (DMSO-Meiskeimöl)	30 10 3	21 15 10	21 17 10	21 17 14	21 21 21	0/5 0/5 0/5	DC HD wirkungslos
	Pentamidin-52	(30)	21	21	21	21	5/5	DC
	Isethionat	17 (A.dest.)	21 5,2 (3)	21 21 21	21 21 21	21 21 21	5/5 3/5 0/5	DC RD HD
20	Infizierte unbehandelte Kontrollen (IK)	0	9	13	15	21	21	0/5
25	DC = Dosis curativa - RD = Rezidivdosis - HD = Hemmdosis							--

- 30 Tabelle 4
 Effekt von Diacetyl-4,4'-Pentamethylendioxydibenzamidoxim (1) gegen Trypanosoma evansi (Stamm Bogor) in der NMRI-Maus

Versuchstier: Albinomaus (HOE; NMRKF; SPF 71),
 KGW 18 - 20 g

Inokulation: 1×10^4 Trypanosomen aus N₂-Stabilisat
pro Maus intraperitoneal

Behandlung: 1 x subcutan (2 Tage nach der Infektion)
versuchsdauer: 21 Tage

5

	Präparat	Dosis	Überlebenszeiten				Anzahl der Tiere	Effekt
	(Löslichkeit)	mg/kg	Tage nach Infektion				geheilt/gesamt	
	keit	(Base)	3	3	3	4		
10	1	30	3	3	3	4	0/5	HD
	(DMSO-Meise-	10	3	4	4	4	0/5	HD
	keimöl	3	3	3	4	5	0/5	HD
15	Pentamidin-52 (30)	6	8	8	9	21	1/5	RD
	Isethionat 17 (10)	5	5	5	5	5	0/5	HD
	(A.dest.)							
20	Infizierte	0	2	2	2	3	0/5	--
	unbehandelte							
	Kontrollen							
25	(IK)							
	DC = Dosis curativa - RD = Rezidivdosis - HD = Hemmdosis							

Tabelle 5

Effekt von Diacetyl-4,4'-Pentamethylendioxydibenzamidoxim (1) gegen Trypanosoma rhodesiense '3176' (berenil-resistant) in der NMRI-Maus

Versuchstier: Albinomaus (HOE; NMRKF; SPF 71),
KGW 17 - 20 g

30 Inokulation: 1×10^3 Trypanosomen aus N₂-Stabilisat
pro Maus intraperitoneal

Behandlung: 1 x subcutan (1 Tag nach der Infektion)
versuchsdauer: 21 Tage

35 Präparat Dosis Überlebenszeiten Anzahl der Effekt

	(Löslichkeit)	mg/kg (Base)	Tage nach Infektion	Tiere				
				geheilt	gesamt			
	1	30	21 21 21 21	21	5/5	DC		
	(DMSO-Meis-	10	18 18 20	21 21	1/5	RD		
5	keimöl	3	5 14 14	21	1/5	RD		
		1	7 7 7	8	0/5	HD		
	Pentamidin-52	(30)	21 21 21	21	5/5	DC		
	Isethionat	17 (10)	21 21 21	21	5/5	DC		
	(A.dest.)	5,2 (3)	20 21 21	21	4/5	RD		
10		1,7 (1)	10 16 21	21	3/5	RD		
	Infizierte	0	3 3 3	4	0/5	--		
	unbehandelte							
	Kontrollen							
	(IK)							
15	DC = Dosis curativa - RD = Rezidivdosis - HD = Hemmdosis							

Tabelle 6

20 Effekt von Diacetyl-4,4'-Pentamethylendioxydibenzamidoxim (1) gegen Trypanosoma congolense (Liverpool) in der NMRI-Maus

Versuchstier: Albinomaus (HOE; NMRKF; SPF 71),
KGW 18 - 20 g

25 Inokulation: 1×10^4 Trypanosomen aus N_2 -Stabilisat
pro Maus intraperitoneal

Behandlung: 1 x subcutan (3 Tage nach der Infektion)
versuchsdauer: 21 Tage

	Präparat	Dosis	Überlebenszeiten	Anzahl der	Effekt
	(Löslichkeit)	mg/kg	Tage nach Infektion	Tiere	
				geheilt/gesamt	
	1	30	9 9 9	10 21	0/5 wirkungslos
	(DMSO-Meis-	10	21 21 21	21 21	0/5 wirkungslos
35	keimöl)	3	9 21 21	21 21	0/5 wirkungslos

31

	1	21	21	21	21	21	0/5	wirkungslos
Pentamidin-52	(30)	21	21	21	21	21	4/5	RD
Isethopnat 17	(10)	12	21	21	21	21	0/5	RD
(A.dest.) 5,2	(3)	10	10	13	21	21	0/5	wirkungslos

5

Infizierte 0 13 21 21 21 21 0/5 --

unbehandelte

Kontrollen

(IK)

10

DC = Dosis curativa - RD = Rezidivdosis - HD = Hemmdosis

15

Wie den Tabellen 2 und 6 zu entnehmen ist, zeigt die Verbindung 1 eine gute Wirksamkeit gegenüber dem Erreger Trypanosoma brucei, der als tierpathogener Erreger aufgrund seiner Verwandtschaft zu den menschenpathogenen Trypanosomen als Modell zum Studium der menschlichen Schlafkrankheit dient. Ebenfalls wirksam ist die Verbindung 1 bei Infektion mit dem menschenpathogenen Erreger Trypanosoma rhodesiense.

20

Im Vergleich zum bekannten Pentamidin-Isethionat wurde allerdings eine geringfügige schwächere Wirksamkeit der Verbindung 1 gegenüber Trypanosma brucei und Trypanosoma rhodesiense festgestellt. Nur sehr schwach wirksamer war die Verbindung 1 gegenüber Trypanosoma vivax und Trypanosoma evansi. Bei Infektionen mit Trypanosoma congolense war die Verbindung 1 wirkungslos.

25

30

Die Ergebnisse der Testungen zeigen, daß das durch die neuartige pharmazeutische Formulierung gezeigte Wirkungsspektrum identisch ist mit dem von Pentamidin-Diisethionat. Sie zeigt sich bei einigen Trypanosomenspecies etwas schwächer wirksam. Trotzdem stellte die neuartige Zubereitung eine deutliche Ver-

35

besserung bestehender Therapiemöglichkeiten dar, da
anders als beim Pentamidin-Diisethionat, dieses Medi-
kament nicht parenteral appliziert werden muß. Wegen
des Wegfalls der durch die Applikationsform bedingten
5 Nebenwirkungen, besitzt die neuartige pharmazeutische
Zubereitung den Vorteil, daß erstmals auch in Gebie-
ten mit schlechter medizinischer Versorgung flächen-
deckend, Therapie und Prophylaxe gegen Trypanosome-
ninfektionen betrieben werden kann. Zusätzlich be-
steht die Möglichkeit, Patienten zu behandeln, die
10 eine zentralnervöse Manifestation einer Trypanosomen-
infektion zeigen, ohne die gravierenden, teilweise
tödlich verlaufenden, Nebenwirkungen der bisher hier
eingesetzten arsenhaltigen Therapeutika in Kauf zu
15 nehmen.

Zum Nachweis der pharmazeutischen Wirksamkeit gegen-
über Leishmanien wurde der nachfolgend wiedergegebene
Test durchgeführt.

20 Der Test wurde an Goldhamstern vorgenommen, die mit
Leishmania donovani infiziert wurden. Die jeweils zu
testenden Substanzen wurden in unterschiedlichen Do-
sierungen subcutan appliziert und deren Wirksamkeit
25 der Wirksamkeit des bekannten Pentamidin-Isethionats
gegenüber gestellt. Als Kontrollgruppen dienten infi-
zierte, nicht behandelte Tiere.

Nach 8 Tagen wurde die Anzahl der Leishmanien pro
30 Leberzellkern und Lebergewicht nach dem Modell nach
Stauber et al J. Protozool. 5, 269 - 273 (1958) be-
stimmt.

In der Tabelle 7 sind nähere Einzelheiten des Testes am Beispiel der Verbindung 1 (Formel A, Ausführungsbeispiel 1) wiedergegeben.

Tabelle 7

5 Effekt von Diacetyl-4,4'-Pentamethylendioxydibenzamidoxim (1) gegen Leishmania donovani im Goldhamster (Stauber Modell)

10 Versuchstier: Syrischer Goldhamster (Ivanovas, Kiss
legg, Allgäu) KGW 70 - 80 g

Inokulation: 1×10^7 Leishmanien (Tier intravenös
(obere Brachialvene))

Behandlung: 5 x subcutan (3 h, 1, 2, 3 und 4 Tage
nach der Infektion)

15 Versuchsdauer: 8 Tage (Tötung und Sektion der Tiere)

Präparat Dosis Anzahl Anzahl Leishmanien/Zellkern x
(Löslich- mg/kg Tiere Lebergewicht (mg)

keit	(Base)	Einzelwerte pro Tier x (s)					
------	--------	----------------------------	--	--	--	--	--

20	1	25	5	0	0	0	196	412	122	(183)
	(DMSO-8	12,5	5	0	0	0	276	335	122	(168)

Tween 80

A.dest.)

25	Pentamidin- 43 (25)	5	0	0	0	0	0	0	0
----	---------------------	---	---	---	---	---	---	---	---

	Isethionat 21,5(12,5)	5	0	0	0	0	0	0	0
--	-----------------------	---	---	---	---	---	---	---	---

A.dest.)

Infizierte	0	5	1217	1697	2214	2303	2884	2063	(633)
unbehandelte									

30 Kontrollen

(IK)

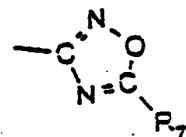
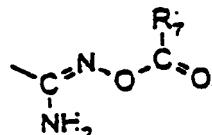
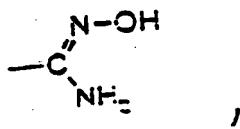
DC = Dosis curativa - RD = Rezidivdosis - HD = Hemmdosis

Wie der Tabelle 7 zu entnehmen ist, zeigt die Verbindung 1 (Ausführungsbeispiel 1, Formel A) eine deutliche Wirksamkeit gegen Leishmania d novani.

Patentansprüche

- 5 1. Pharmazeutische Zubereitung zur oralen Applikation
 enthaltend mindestens einen Wirkstoff der mindestens
 eine wirksame Amidin-Gruppe aufweist und übliche Trä-
 ger und Hilfsstoffe,
 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
 10 daß die Amidin-Gruppe in Form einer Verbindung vor-
 liegt, die ausgewählt ist aus der Gruppe

15



20

worin R, Wasserstoff, ein Alkylrest und/oder ein
 Arylrest ist.

25

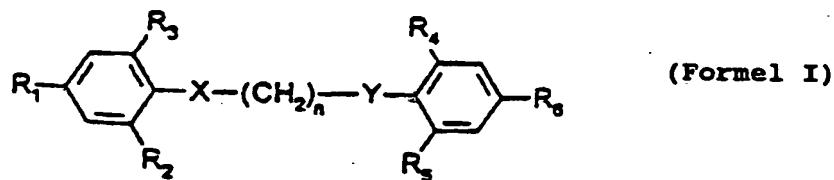
2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1,
 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
 daß der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe Pen-
 tamidin, Diminazen, Isometamidium und Thrombininhibi-
 toren

30

3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 oder
 2, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
 daß die Zubereitung einen Pentamidin-Wirkstoff der
 allgemeinen Formel I enthält,

35

5



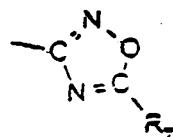
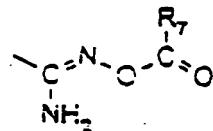
wobei in der Formel I

10

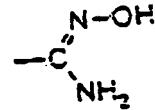
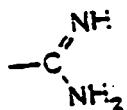
 R_1 und R_6

gleich oder verschieden sind und aus folgender Gruppe ausgewählt sind:

15



20



25

 R_7

die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt;

30

 R_2 , R_3 , R_4 und R_5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, $-NO_2$, Halogen und/- oder eine OR_3 -Gruppierung; R_8

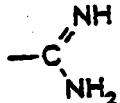
Wasserstoff und/oder eine Alkylgruppe;

x und y gleich oder verschieden sind und Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel; und

5 n eine ganze Zahl zwischen 0 und 8 bedeuten,

und oder deren Salze mit der Maßgabe, daß nicht gleichzeitig R₁ und R₆ gleich sind und die Gruppierung

10 15

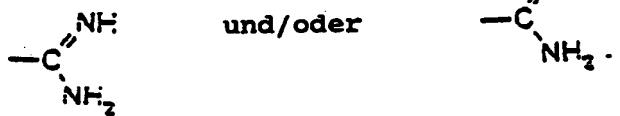


15

bedeuten.

4. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 3
20 dadurch gekennzeichnet,
daß in der allgemeinen Formel I nicht gleichzeitig R₁
und R₆ gleich oder verschieden sind und die Gruppierungen

25



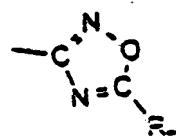
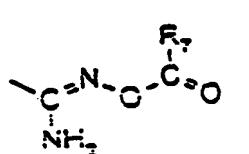
30 bedeuten, wenn n = 5 ist, R₂ bis R₅ Wasserstoff und wenn x und y gleich sind und Sauerstoff bedeuten.

5. Pharmazeutische Zubereitung nach den Ansprüchen
3 oder 4,

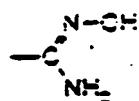
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
daß in der Formel I

R₁ und R₆ gleich oder verschieden sind und die Grup-
5 pierung

10



oder



bedeuten, wobei

15

R₇, Wasserstoff, ein Alkylrest und/oder ein Arylrest
ist,

20

und/oder deren Salze.

25

6. Pharmazeutische Zubereitung nach mindestens ei-
nem der Ansprüche 1 bis 5,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
daß R₇ ein C₁₂-C₁₈-Alkylrest ist.

25

7. Pharmazeutische Zubereitung nach mindestens ei-
nem der Ansprüche 1 bis 5

30

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
daß R₇ eine C₁-C₄-Alkylgruppe, insbesondere eine CH₃-
Gruppe ist.

8. Pharmazeutische Zubereitung nach mindestens ei-
nem der Ansprüche 3 bis 7,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,

daß in der Formel I R₁ und R₆ gleich sind.

9. Pharmazeutische Zubereitung nach mindestens einem der Ansprüche 3 bis 8,
dadurch gekennzeichnet,
daß in der allgemeinen Formel I n eine ganze Zahl
zwischen 2 und 6 bedeutet.

10. Pharmazeutische Zubereitung nach mindestens
einem der Ansprüche 3 bis 9,
dadurch gekennzeichnet,
daß R₂, R₃, R₄ und/oder R₅ eine OCH₃-Gruppe bedeuten.

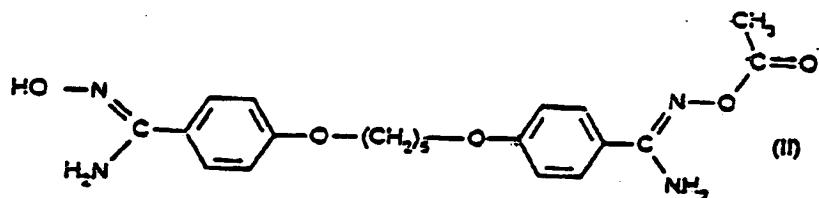
11. Pharmazeutische Zubereitung nach mindestens
einem der Ansprüche 1 bis 10,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Zubereitung den Wirkstoff in einer Konzentration zwischen 0,01 Gew.% und 50 Gew.% aufweist.

20 12. Pharmazeutische Zubereitung nach mindestens
einem der Ansprüche 1 bis 11,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Zubereitung ein Gemisch von Wirkstoffen enthält.

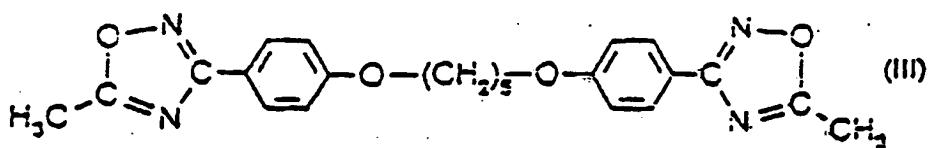
25 13. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 12,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Zubereitung ein Gemisch von Wirkstoffen der
allgemeinen Formel I enthält.

30 14. Pharmazeutische Zubereitung nach mindestens
einem der Ansprüche 1 - 13,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Zubereitung mindestens einen Wirkstoff der
nachfolgend wiedergegebenen Formeln II bis IV

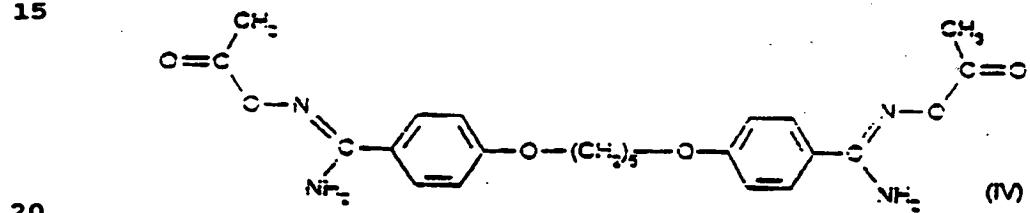
5



10



15



20

25

oder ein Salz dieser Wirkstoffe enthält.

15. Verwendung der pharmazeutischen Zubereitung
nach einem der vorangehenden Ansprüche zur Prophylaxe
und/oder zur Therapie von *Pneumocystis carinii* Pneu-
monie, insbesondere auch bei schweren Verlaufsformen
mit extrapulmonarer Manifestation.

30

16. Verwendung der pharmazeutischen Zubereitung
nach einem der vorangehenden Ansprüche zur Prophylaxe

35

und/oder zur Therapie von tierischen oder menschlichen Trypanosomeninfektionen, insbesondere auch bei verlaufsformen mit zentralnervöser Manifestation.

- 5 17. Verwendung der pharmazeutischen Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche zur Prophylaxe und/der zur Therapie von Leishmaniosen.